

Comparison of responses to vasoactive substance of arteries and veins

著者	山崎 正昭
発行年	1992-03-23
その他の言語のタイトル	動脈と静脈の薬物反応性の比較 ドウミャク ト ジョウミャク ノ ヤクブツ ハンノ ウセイ ノ ヒカク
URL	http://hdl.handle.net/10422/1861

氏名・(本籍) 山 崎 正 昭 (和歌山県)
学 位 の 種 類 博士(医学)
学 位 記 番 号 博士(論)第100号
学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日 平成4年3月23日
学位論文題目 Comparison of Responses to Vasoactive Substance of Arteries and Veins

(動脈と静脈の薬物反応性の比較)

1. Comparison of Responses to Angiotensin II of Dog Mesenteric Arteries and Veins

(イヌ腸間膜動脈および静脈におけるアンジオテンシンII作用の比較)

2. ヒスタミンのイヌ腸間膜動脈および静脈に対する作用機序の比較

審 査 委 員	主査 教授	木之下 正 彦
	副査 教授	青 山 喬
	副査 教授	戸 田 昇

論 文 内 容 要 旨

〔目 的〕

種々の血管作動物質を用いた研究により、動物種・臓器・組織、血管の部位によって血管の反応性、内皮由来弛緩因子(EDRF)産生およびプロスタグランジン(PG)_{I₂}受容体差のあることが報告されている。しかしながら、これらの研究は動脈が主で、静脈についての報告は少なく、また、同一血管床における動、静脈の反応性を比較したものはみられない。そこで、同じ部位より得られたイヌ腸間膜動脈および静脈標本を用いてアンジオテンシンII(AII)ならびにヒスタミンの作用機序を、血管内皮の関与、PGI₂産生能、受容体サブタイプなどとの関連において比較検討した。

〔方 法〕

雑種成犬の大網より、並走する腸間膜動・静脈を摘出し、長さ約20mmのラセン状条片標本を作成した。標本は37±0.3℃の栄養液を満たした液槽内に至適張力(動脈は1.5g、静脈は0.7g)を負荷して懸垂し、標本の等尺性張力変化を記録した。動脈と静脈の内皮は、内膜面を軽く擦過することによって除去し、鍍銀染色とCa²⁺イオノフォアA23187による弛緩反応の消失によっ

て内皮除去の確認を行った。6-keto PGF₁ αの測定には、ラジオイムノアッセイ (RIA) 法を用いた。

〔結 果〕

AIIは腸間膜動脈条片を用量依存的に収縮したが、静脈を収縮しなかった。PGF₂ αで予め収縮させた静脈条片では、一過性の弱い収縮に続き明らかな弛緩をひきおこした。これらの反応はサララシン 10⁻⁷ M処置により消失したが、ONO 3708 (血管収縮性 PGの拮抗薬) 10⁻⁷ M処置や内皮除去では有意の影響をうけなかった。インドメタシン (IM) 10⁻⁶ M処置はAIIによる動脈の収縮反応を増大し、静脈の弛緩反応を消失した。IM処置標本にAIIと種々の濃度のPGI₂を投与することによって、IM処置前のAIIによる反応と同等の反応をひきおこす用量のPGI₂量からAIIが遊離するPGI₂量を推定したところ、動脈が静脈に比し有意に大であった。一方、RIA法によって測定した6-keto PGF₁ α量は、動静脈ともにAII投与により増加し、IM処置によって減少した。標本あたりの6-keto PGF₁ α量は動脈の方が大であった。PGF₂ αで軽度収縮させた動静脈条片において、PGI₂は動脈と静脈で同程度の弛緩を示したが、アラキドン酸による弛緩は静脈の方が動脈に比し有意に大であった。アラキドン酸の弛緩作用はIM処置により動静脈ともに抑制され、抑制の程度は動脈で大であった。IM処置下でCa²⁺イオノフォア A 23187は内皮正常の動静脈で同程度の弛緩を示した。内皮除去によって弛緩作用は消失した。

PGF₂ αで予め収縮させたイヌ腸間膜動脈条片において、ヒスタミンは低濃度では用量依存性の弛緩をひきおこし、5 × 10⁻⁷ M以上の高濃度では、急速な弛緩 (速い相の弛緩) のち軽度回復して安定した (安定した弛緩)。内皮正常動脈では、速い相の弛緩はシメチジン (H₂受容体遮断薬) によって影響をうけず、クロルフェニラミン (H₁受容体遮断薬) で抑制された。両者を併用処置すると同弛緩作用は消失した。安定した弛緩はシメチジンによって強く抑制された。内皮除去は速い弛緩のみを抑制した。IM処置は、内皮正常標本において速い相の弛緩を抑制したが、内皮除去標本では抑制しなかった。IMを処置した内皮正常標本において、シメチジンはヒスタミンの弛緩を抑制したが、クロルフェニラミンは弛緩を変化しなかった。他方、腸間膜静脈でもヒスタミンは用量依存性の弛緩作用を示したが、同作用は内皮除去およびクロルフェニラミン処置では影響をうけず、シメチジン処置により消失した。

〔考 察〕

AIIは腸間膜動脈条片を収縮したが、静脈では一過性の弱い収縮に続き弛緩をひきおこした。両反応ともにAII受容体遮断薬サララシン処置により消失した。シクロオキシゲナーゼ阻害剤処置は動脈でのAIIの収縮作用を増強し、静脈における弛緩作用を消失した。PGI₂は動静脈を同程度に弛緩した。AIIは動静脈においてPGI₂の安定な代謝産物6-keto PGF₁ α量を増加した。以上の事実から、AIIは腸間膜動静脈においてアンジオテンシン受容体を刺激して収縮をひきおこすとともに、PGI₂の産生、遊離を促進して弛緩をひきおこすことが示唆される。IM処置下

で AII と種々の濃度の PGI_2 を投与することによって AII の遊離する PGI_2 量を測定すると動脈の方が静脈より大であり、RIA 法で測定した 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ も動脈で大であった。AII による PGI_2 産生は動脈の方が多いようである。にもかかわらず AII の収縮作用が静脈に比べ動脈で著しく強かったことは、動脈の AII に対する収縮反応性が著しく大きいことを示している。 Ca^{2+} イオノフォアの弛緩作用が内皮依存性で動静脈間に差がなかったことから、これら動静脈における Ca^{2+} による EDRF の産生／遊離とその作用に差のないことが考えられる。

ヒスタミンは腸間膜動脈に二相性の弛緩をひきおこした。速い相の弛緩は内皮除去、IM 処置、クロルフェニラミン処置で抑制されたことから、内皮細胞の H_1 受容体を刺激し、 PGI_2 の遊離を介して平滑筋の弛緩をひきおこすと考えられる。一方、安定した弛緩はシメチジンのみで抑制され、内皮除去の影響がみられなかったことから、平滑筋の H_2 受容体の関与が示唆される。腸間膜静脈では、ヒスタミンの弛緩作用が内皮除去およびクロルフェニラミン処置の影響をうけずシメチジン処置により消失したことより、平滑筋の H_2 受容体を介する機序のみが関与すると結論される。

〔結 論〕

AII は腸間膜動静脈において収縮および弛緩の相反する反応をひきおこすが、その差は AII の平滑筋収縮作用の著しい相違によるものである。AII の PGI_2 遊離作用は動脈において強い傾向にある。内皮細胞で Ca^{2+} 流入による EDRF の産生／遊離と EDRF の平滑筋弛緩作用に動静脈で差がないようである。ヒスタミンは動静脈で同様の弛緩をひきおこすが作用機序は明らかに異なる。動脈の弛緩反応には内皮の H_1 受容体を介する PGI_2 と平滑筋の H_2 受容体が関与するのに対し、静脈の弛緩には平滑筋の H_2 受容体のみが関与する。

学位論文審査の結果の要旨

本論文は、同一血管床における動脈と静脈の反応性の相違を、アンジオテンシン II (AII) ならびにヒスタミンを用いて、血管内皮の関与、プロスタグランジン (PG) I_2 産生能、受容体サブタイプ等の面から薬理学的に解明しようとしたものである。

雑種成犬から摘出した腸間膜動・静脈条片に AII を投与すると、前者では大きな収縮、後者では一過性の弱い収縮に続き明かな弛緩がみられ、両者は対照的な反応を示した。これらの反応はいずれも AII 受容体遮断薬で消失した。

インドメタシン (IM) 処置は AII による動脈の収縮反応を増大し、静脈の弛緩反応を消失したが、内皮除去は影響を及ぼさなかった。ラジオイムノアッセイ法にて PGI_2 の安定な代謝産物である 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ の遊離量を測定すると、動静脈ともに AII 刺激にて増加し、この反応は IM 処置により消失した。

外因性に投与した PGI_2 は、動脈と静脈で同程度の弛緩を示した。以上の結果より、AII には平滑筋の AII 受容体刺激により生じる収縮作用と、同受容体刺激により産生される PGI_2 を介する弛緩作用があり、動脈では前者の収縮が後者の弛緩を上回るため収縮がひきおこされ、静脈では逆に弛緩が収縮を上回るために弛緩が生じると考えられる。

ヒスタミンは腸間膜動・静脈で用量依存性の弛緩をひきおこし、その程度は動脈と静脈で同様であった。動脈では、ヒスタミンの弛緩作用は内皮除去で一部抑制された。シメチジンとクロルフェニラミンはその作用を部分的に抑制し、両者の併用処置は弛緩作用を消失させた。内皮の正常な動脈に IM を処置するとヒスタミンの弛緩は一部抑制され、残った弛緩はシメチジンで消失した。一方静脈では、ヒスタミンの弛緩作用は内皮除去およびクロルフェニラミンの影響を受けず、シメチジン処置のみで消失した。これらの結果から、ヒスタミンは動脈では内皮の H_1 受容体に作用し、 PGI_2 の遊離を介して間接的に平滑筋を弛緩するとともに、平滑筋の H_2 受容体に作用して直接平滑筋を弛緩するのに対し、静脈では平滑筋の H_2 受容体を介する機序のみで弛緩をひきおこすことが示唆される。

本研究は、化学物質の反応性とその機序が動脈と静脈で著しく異なることを始めて証明し、静脈の機能にも注目を集めるきっかけを作った興味のあるものであり、博士（医学）の学位を授与するに値するとの評価を得た。